

Можем ли мы увеличить свой собственный микробиом кишечника? Роль арабиногалактана и лактоферрина (Фибраксин)

Аннотация

Физиологический разнонаправленный механизм действия Фибраксина, по-видимому, играет очень важную роль в поддержании кишечного гомеостаза и обеспечении оптимальных условий для роста нормальной кишечной флоры и подавления роста патогенов с целью достижения и поддержания эубиоза. Конечный эффект Фибраксина — стимуляция роста «полезной» микрофлоры, уменьшение выраженности воспаления, стимуляция регенерации и заживления эпителия тонкой и толстой кишки, снижение проницаемости кишечного барьера, предотвращение адгезии патогенов к слизистой оболочке кишечника, иммуномодулирующее действие, торможение опухолевых процессов (в экспериментальных моделях), стимуляция продукции витаминов и антиоксидантов и, что чрезвычайно важно, всех короткоцепочечных жирных кислот (включая масляную кислоту). Все это обосновывает применение Фибраксина при многих заболеваниях и нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: микробиота кишечника, микробиом, дивертикулез, синдром повышенной кишечной проницаемости, арабиногалактан, лактоферрин, Фибраксин, пребиотик, масляная кислота.

Проф. д-р мед. наук Томаш Банасевич (Tomasz Banasiewicz)¹

Проф. д-р мед. наук Агнешка Добровольская (Agnieszka Dobrowolska)²

Проф. д-р мед. наук Марек Шчепковский (Marek Szczepkowski)³

¹ *Клиника общей, эндокринологической хирургии и гастроэнтерологической онкологии, Медицинский университет им. Кароля Марцинковского в Познани*

² *Клиническое отделение гастроэнтерологии, метаболических, внутренних болезней и питания. Клиническая больница им. Х. Свенцицкого, Медицинский университет им. Кароля Марцинковского в Познани*

³ *Клиника колоректальной, общей и онкологической хирургии, Медицинский центр постдипломного образования, Белянская больница, Варшава*

От соответствующей среды в просвете желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) зависит его корректное функционирование в физиологических ситуациях, а ее нормализация является ключевой задачей в случае заболеваний и нарушений со стороны ЖКТ. Данная среда должна создавать оптимальные условия как для функционирования клеток эпителия слизистой оболочки ЖКТ, так и для кишечной микробиоты, ключевая роль которой становится все более очевидной в последние годы. Известно, что микробиота человека — это необычайно сложная структура, при этом бактерий в 10 раз превышает количество человеческих клеток, а количество генов микробиома многократно превышает «собственный» материал человека. Образующие микробиоту микроорганизмы способны не только взаимодействовать между собой, но и вести молекулярный диалог с клетками хозяина. Эта разнонаправленная коммуникационная сеть позволяет бактериям передавать сигналы и контактировать друг с другом и с

TERAPIA

Reprint z nr. 3/2019

хозяином, также как хозяину с бактериями. Это приводит к тому, что микроорганизмы образуют с клетками хозяина комплексную, интерактивную экосистему, которая влияет на различные биологические процессы, в том числе здоровье или патологические состояния (1). Также известно, что эти связи выходят далеко за пределы ЖКТ и влияют на функции нервной системы, в том числе центральной нервной системы, а также иммунной системы (2). Мы все яснее осознаем, что наше ежедневное функционирование, в том числе самочувствие и эмоции, зависит от состава и эффективности работы нашей микробиоты. Проведенные недавно научные исследования доказали, что за продукцию значительной части эндогенного серотонина, который называют «гормоном счастья», отвечает именно микробиота (3).

Функционирование микробиоты человека определяется его рационом питания, в который должны входить продукты, являющиеся источником энергии для микроорганизмов кишечника. В оптимальном варианте человек должен потреблять такие продукты, которые стимулируют развитие сапрофитных микроорганизмов, но не способствуют развитию патогенной микрофлоры или даже подавляют его. Такими веществами являются пищевые волокна (клетчатка), в особенности пребиотического характера. В результате ферментации клетчатки образуются важнейшие для правильного функционирования толстого кишечника короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). Эта группа веществ является основным конечным продуктом бактериальной ферментации и главным источником анионов в толстом кишечнике млекопитающих, в том числе человека. К данной группе принадлежат уксусная, метилуксусная, масляная, молочная, муравьиная, валериановая, янтарная, капроновая и другие кислоты. В условиях *in vitro* КЦЖК индуцируют дифференцировку каёмчатых энтероцитов, изменения на поверхности микроворсинок и секрецию муцинов. Они влияют на резорбцию натрия и воды, а также представляют собой важный источник энергии для колоноцитов. В исследованиях *in vivo* у поросят при применении внутрь КЦЖК оказывают сильный трофический эффект на слизистую оболочку тонкой кишки, увеличивают местный кровоток и стимулируют моторику ЖКТ. КЦЖК оказывают цитопротекторное и противовоспалительное действие на клетки слизистой оболочки ЖКТ, а также стимулируют гибель и тормозят рост раковых клеток. Суточная продукция КЦЖК в толстом кишечнике у здорового человека составляет 300–400 ммоль, а общая концентрация в просвете кишечника колеблется от 60 до 150 ммоль/кг массы тела. Важным является соотношение этих кислот, которое для уксусной, метилуксусной и масляной (самой важной) кислот составляет 60:25:15 соответственно (4).

Эндогенные КЦЖК образуются в просвете кишечника путем бактериальной ферментации **растворимой клетчатки**. Главную роль в процессе ферментации играют такие бактерии, как *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Butyrivibrio spp.*, а также *Megasphaera elsdenii* и *Mitsuokella multiacida*, *Roseburia intestinalis*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Eubacterium halli* (4).

К группе нерастворимой клетчатки принадлежат, в частности, отруби. Они не рекомендуются в качестве источника масляной кислоты. К частично или слабо ферментируемым волокнам относятся целлюлоза, лигнин, воски, кутин, хитин, коллаген и неперевариваемый крахмал. Для продукции КЦЖК наиболее важны растворимые волокна, такие как инулин, арабиногалактаны, мальтодекстрины, пектины и смолы (5). Данное деление в принципе совпадает с делением на растворимую и нерастворимую клетчатку: чем выше растворимость клетчатки, тем легче ее ферментация.

Арабиногалактан — очень хорошо ферментируемый некрахмальный полисахарид, который относится к группе растворимых пищевых волокон и зарегистрирован Управлением США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA). Он полностью растворим в воде и не образует гелевую структуру. Препарат получают из коры лиственницы. Он устойчив к пищеварительным ферментам слюны и тонкой кишки, что делает его великолепным пребиотиком. Арабиногалактан в неизменном виде попадает в толстую кишку и только там подвергается ферментации микробиотой. По причине разветвленной структуры ферментация арабиногалактана по сравнению с другими полисахаридами происходит медленнее, благодаря чему продукты его ферментации образуются **на протяжении всей толстой кишки, в том числе нисходящей ободочной кишки**. В результате ферментации образуются КЦЖК: метилуксусная, уксусная, масляная. Каждая из них оказывает благоприятное воздействие в ЖКТ.

Механизм их благоприятного воздействия является сложным, при этом одним из наиболее изученных остается противовоспалительное действие. В его основе лежит торможение активности воспалительных медиаторов в кишечном эпителии, то есть ингибирование активации NFκB макрофагов, которые являются главным источником цитокинов в ходе воспалительного процесса при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), прежде всего при специфических (дивертикулез, радиационный колит), а также неспецифических заболеваниях (неспецифический язвенный колит, болезнь Лесневского — Крона, воспаление илеоанального кармана) (6). Короткоцепочечные жирные кислоты, прежде всего масляная кислота и ее соли, могут снижать секрецию ИЛ-8, что в значительной степени способствует **прерыванию воспалительного цитокинового каскада** на местном уровне (7). **Данный механизм играет важную роль в ограничении воспалительной реакции** при ВЗК различной этиологии (дивертикулез, неспецифические ВЗК, радиационный колит). Он также вызывает ускорение процессов восстановления и регенерации эпителия слизистой оболочки ЖКТ, что, в свою очередь, приводит к улучшению состояния по результатам клинического, эндоскопического и гистологического исследования. На микроскопическом уровне наблюдается сокращение количества макрофагов и нейтрофилов в криптах и на поверхности кишечного эпителия, что является одним из факторов, ведущих к замедлению прогрессирования заболевания (8). **Положительный эффект растворимых пищевых волокон, заключающийся в повышении концентрации эндогенных КЦЖК, наблюдается также в исследованиях на животных, в ходе которых было подтверждено непосредственное противовоспалительное действие растворимой клетчатки**, а также благоприятное действие на продукцию слизи клетками кишечника (9).

Это ведет к улучшению перистальтики и более легкому прохождению содержимого кишечника (очень важно при дивертикулезе). Кроме того, наличие достаточного слоя и соответствующий состав слизи является важным фактором для поддержания правильного состава кишечной микробиоты, что важно при многих заболеваниях ЖКТ — как воспалительных, так и функциональных. Это также является одним из ключевых механизмов, обеспечивающих целостность и непроницаемость кишечного барьера (10).

Именно с нарушением непроницаемости этого барьера связана значительная часть клинических симптомов и самые опасные осложнения воспалительных и прочих заболеваний ЖКТ, в том числе аутоиммунных (11). В случае дивертикулеза это

ТЕРАПИЯ

Reprint z nr. 3/2019

воспаления дивертикулов (бактериальная транслокация в околокишечную жировую ткань) и абсцессы, а в случае неспецифических ВЗК — прежде всего токсический мегаколон, который может приводить к воспалению брюшины и к перфорации, то есть к осложнениям с очень высоким риском летального исхода.

Механизм сохранения целостности кишечного барьера путем косвенного и прямого действия жирных кислот был подтвержден также в экспериментальных исследованиях, в которых показано не только торможение бактериальной транслокации и противовоспалительный эффект, а также сокращение риска новообразований толстого кишечника, которые могут возникать на фоне хронического воспаления, прежде всего неспецифических ВЗК (12). **Именно поэтому так важна естественная продукция жирных кислот из растворимой клетчатки — пребиотика арабиногалактана — по всей длине ободочной кишки.**

Противовоспалительный механизм действия образующихся из растворимой клетчатки КЦЖК является очень универсальным и ведет к регуляции многих процессов, в том числе вне просвета ЖКТ. Многочисленные клинические и доклинические исследования показывают, что поддержание необходимого уровня эндогенных КЦЖК в значительной степени способствует уменьшению воспаления в печени различной этиологии (13).

Наиболее вероятный механизм — это описанное выше создание соответствующих условий для нормализации состава кишечной микробиоты.

Механизм противовоспалительного действия растворимой клетчатки, основанный на нормализации микробиоты, был также подтвержден в ходе исследований, в которых через 6 месяцев применения **пребиотика арабиногалактана** (растворимых пищевых волокон, подробнее описанных далее) было выявлено **снижение количества штаммов *Clostridium* в ободочной кишке** (14). Недавно опубликованные результаты исследований с применением Симулятора SHIME показывают, **что арабиногалактан способствует обогащению микробиоты в ободочной кишке (в том числе в нисходящем участке) полезными микроорганизмами *Faecalibacterium prausnitzii* и *Roseburia*, продуцирующими масляную кислоту и оказывающими противовоспалительное действие** (15). Эти данные подтверждают, что применение арабиногалактана способствует размножению собственных «хороших» бактерий.

Состав микробиоты представляется особенно важным в случае одной из самых распространенных патологий ЖКТ — дивертикулеза толстой кишки, а также в связанных с ним процессов (дивертикулита, его обострения и осложнений). **У пациентов, принимающих растворимую клетчатку, значительно сокращалось количество обострений, и данная зависимость была наиболее значимой у пожилых людей**, для которых обострения и осложнения часто являются большой клинической проблемой (16).

Кроме того, было отмечено, что арабиногалактан в качестве источника пропионата (метилуксусной кислоты — одной из КЦЖК) может косвенным образом снижать аппетит, что важно для лиц с избыточным весом, который является весьма распространенной в наше время проблемой.

Арабиногалактан также подавляет продукцию и всасывание аммиака, что может быть полезным при лечении пациентов с печеночной энцефалопатией.

Положительный эффект растворимой клетчатки (например, арабиногалактана) у пациентов с дивертикулитом толстой кишки представляется настолько существенным, что в настоящее время рекомендуется дополнять стандартную рекомендованную в Польше циклическую терапию рифаксимином альфа (по 2 таблетки 2 раза в день в течение 7 дней, повтор 1 р/мес в течение 12 месяцев) применением растворимой клетчатки (17).

Подобные исследования проводятся также в Польше и их еще не опубликованные результаты, как представляется, подтверждают обоснованность **комбинации профилактики, основанной на применении рифаксимина альфа (Ксифаксан), с приемом арабиногалактана, то есть растворимого и хорошо ферментирующегося пребиотика (Фибраксин), при дивертикулите.**

Нормализация кишечной микробиоты под действием КЦЖК также является ключевым фактором поддержания надлежащей функции ЖКТ, нарушение которой наблюдается, в частности, при синдроме раздраженного кишечника (18–20).

Образующиеся в результате ферментации растворимой клетчатки КЦЖК стимулируют перистальтику толстой кишки за счет улучшения моторики среднего кругового слоя мышечных волокон и регуляции нервной проводимости в кишечнике, в особенности в случае замедленной перистальтики. Это послужило основанием для рекомендации приема растворимой клетчатки в качестве естественного источника КЦЖК в данной группе пациентов (21), при этом следует помнить, что для их продукции в достаточном объеме необходим соответствующий состав кишечной микробиоты и продолжительное время приема пребиотика (не менее 3 недель), так как от этого зависит эффективность процессов ферментации.

Анализируя положительное влияние КЦЖК, нельзя также забывать об их потенциальной роли в торможении опухолевых процессов в толстом кишечнике путем замедления как ранних, так и поздних стадий онкогенеза (механизмы контроля транскрипции), а также экспрессии и активации ключевых белков в апоптотическом каскаде (12). Данное воздействие, как и многие описанные выше, происходит как непосредственно (12, 22), так и косвенно за счет положительного влияния на кишечный гомеостаз. В одном из последних исследований на животных было выявлено, что *Bacteroides fragilis* предотвращают развитие рака толстого кишечника за счет повышения продукции полисахарида А (ПСА) (23).

Стоит отметить, что на доклинических моделях **арабиногалактан** напрямую сокращал количество метастазов в печень за счет блокады специфических рецепторов.

Другим интересным свойством **арабиногалактана** является его положительное влияние на иммунную систему: как косвенное, через воздействие на микробиоту, так и прямое, за счет стимуляции иммунной системы кишечника. В нескольких публикациях показано, что прием 4,5 г данного препарата облегчал течение простудных заболеваний, сокращал частоту развития среднего отита у детей и стимулировал иммунный ответ после вакцинации (24).

Уже неоднократно упомянутое положительное влияние КЦЖК как на кишечную микробиоту, так и на клетки эпителия слизистой оболочки толстой кишки может быть

важным фактором заживления кишечного анастомоза после резекции ЖКТ, в особенности его нижних отделов. Нарушения состава микробиома кишечника может быть важным фактором риска несостоятельности анастомоза (25). На доклинических моделях было продемонстрировано, что предоперационное введение КЦЖК в виде клизм привело к повышению качества заживления кишечного анастомоза после лучевой терапии, которая, как известно, является фактором риска несостоятельности (26). Аналогичные результаты были получены при пероральном применении растворимой клетчатки в повышенной дозе в периоперационный период (до и после процедуры) крысам после лучевой терапии, у которых затем был наложен анастомоз в области толстой кишки (27). Хотя в настоящее время клинические исследования не проводились, активация физиологических механизмов регенерации и заживления толстой кишки может быть весьма перспективной.

Представленный выше обзор положительных эффектов применения растворимой клетчатки (в частности, **арабиногалактана**), в том числе связанных с его ферментацией до КЦЖК, не является исчерпывающим в отношении всех механизмов действия и потенциальных показаний к его применению, но показывает, насколько он важен для сохранения функции, а также нормализации морфологии и функции ЖКТ при многих заболеваниях.

Изменение рациона с повышением доли продуктов с высокой степенью переработки, насыщенных простыми сахарами, и с недостаточным содержанием пищевых волокон в значительной степени влияет на снижение концентрации эндогенных КЦЖК и может приводить к дисбактериозу (28). Другим фактором, ограничивающим поступление оптимальных форм клетчатки, может быть то, что для многих людей, в том числе страдающими различными заболеваниями ЖКТ, введение в диету трудноперевариваемых пищевых волокон в повышенных объемах может быть сложным и может способствовать усилению определенных симптомов (20).

Вот почему так важно соблюдать соответствующую диету, а если следовать ей сложно, то применять пищевые добавки в виде растворимой клетчатки, например, Фибраксин.

Фибраксин (содержание пакетика-саше: порошок для растворения, состоящий из 5 г арабиногалактана и 50 мг лактоферрина) является пищевой добавкой, содержащей описанный выше арабиногалактан. В одном пакетике содержатся все необходимые КЦЖК, в том числе 1000 мг метилуксусной кислоты, 950 мг уксусной кислоты и 200 мг масляной кислоты. Побочным продуктом ферментации является диоксид углерода, который, однако, не вызывает вздутия, а в процессе сорбции газа увеличивает объем стула и изменяет его консистенцию, в результате чего у большинства пациентов стул становится более объемным.

Вторым важным элементом препарата Фибраксин является лактоферрин — белок с молекулярной массой около 80 кДа из группы трансферринов, характеризующихся высоким сродством с ионами железа. Лактоферрин в норме присутствует во многих физиологических жидкостях и секрете желез, таких как молоко, слюна, слезы и секрет желез носовой полости. Будучи одним из белков иммунной системы, лактоферрин участвует в нескольких реакциях. Основной из них — это способность хелатирования железа, которое становится «недоступным» для кишечных микроорганизмов (29). В

результате замедляется размножение патологических бактерий, которым требуются большие объемы железа. При этом бактериостатическое действие лактоферрина значимо не влияет на рост нормальной кишечной микрофлоры, поскольку «полезные» бактерии не нуждаются в значительных количествах железа.

Косвенное иммуномодулирующее действие лактоферрина включает стимуляцию фагоцитоза макрофагами и блокаду рецепторов эпителиальных клеток слизистой оболочки ЖКТ, которая препятствует связыванию патогенов с клетками кишечного эпителия, что необходимо для их размножения (30).

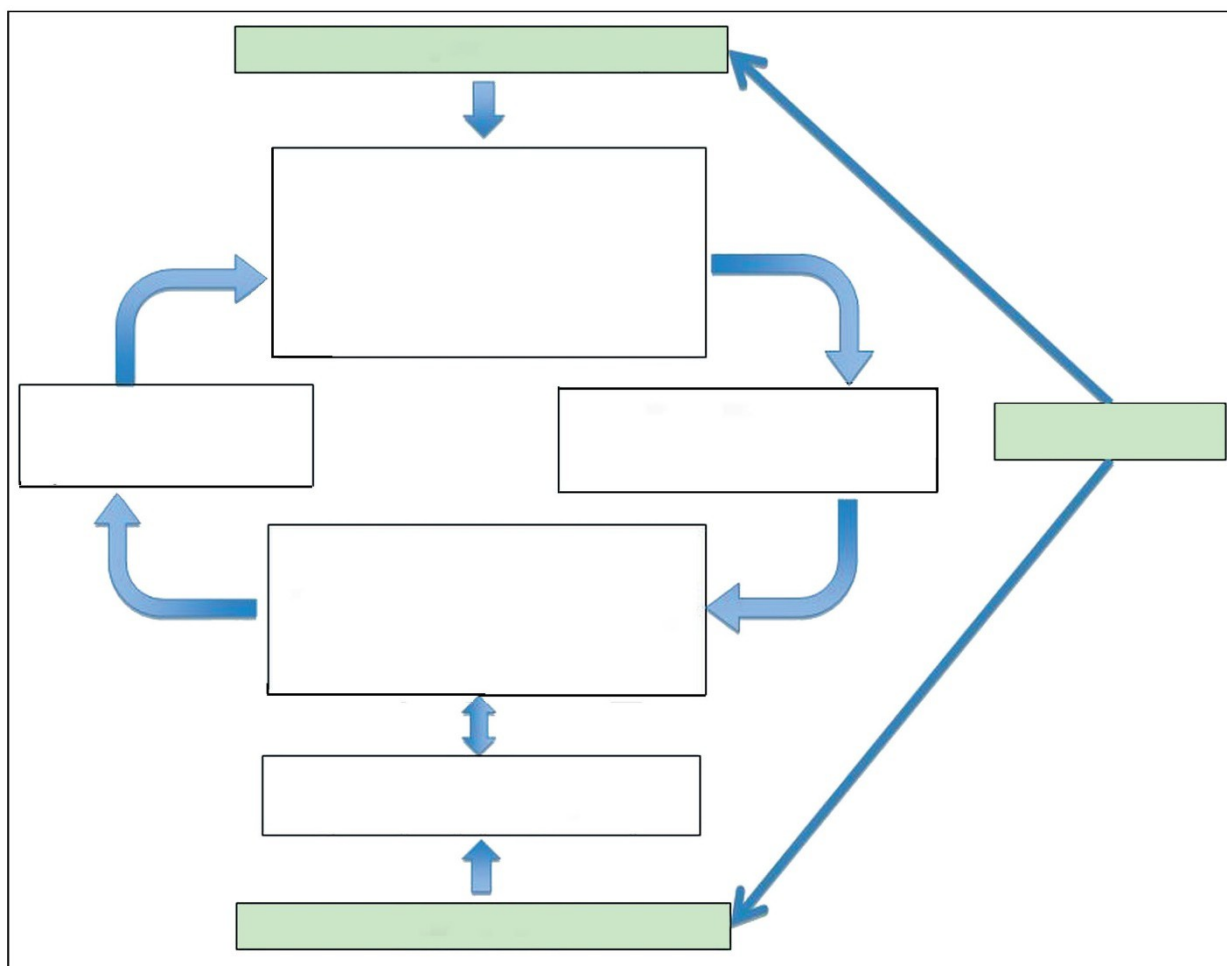


Рисунок 1. Механизм действия препарата Фибраксин

Таблица 1. Обоснование применения пребиотика арабиногалактана (растворимой клетчатки) в качестве источника эндогенных короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК: масляной, уксусной и метилуксусной) в комбинации с лактоферрином при отдельных заболеваниях ЖКТ		
Заболевание/группа заболеваний	Обоснование применения КЦЖК	Примечания
Дивертикулит толстой кишки	Торможение бактериальной транслокации и воспаления в стенке	Увеличение количества слизи, продуцируемой

	<p>измененного кишечника.</p> <p>Повышение целостности кишечного барьера.</p> <p>Питание колоноцитов.</p> <p>Положительное влияние на восстановление баланса кишечной микробиоты.</p> <p>Уменьшение висцеральной боли.</p> <p>Облегчение прохождения стула, увеличение объема стула.</p> <p>Снижение давления в просвете ЖКТ.</p>	<p>бокаловидными клетками.</p> <p>Потенциальный синергический эффект, обеспечивающий снижение риска обострений и осложнений дивертикулита при применении в комбинации с рифаксимином альфа (рекомендованная профилактика).</p> <p>Важный элемент профилактики обострений и осложнений.</p> <p>Существенная роль лактоферрина (подавление размножения кишечных патогенов, модуляция состава микробиоты в направлении эубиоза)</p>
Синдром раздраженного кишечника	<p>Нормализация функции ЖКТ.</p> <p>Положительное влияние на восстановление баланса кишечной микробиоты.</p> <p>Уменьшение висцеральной боли.</p> <p>Облегчение прохождения стула, увеличение объема стула (т.н. сорбция газа)</p>	<p>Существенная роль лактоферрина (подавление репликации кишечных патогенов, модуляция состава микробиоты в направлении эубиоза)</p>
Неспецифические воспалительные заболевания кишечника	<p>Уменьшение воспаления.</p> <p>Повышение целостности кишечного барьера.</p> <p>Стимуляция процессов восстановления и заживления – питание колоноцитов</p>	<p>Физиологический механизм стимуляции пролиферации.</p> <p>Положительный эффект сокращения риска новообразований на фоне хронического воспаления (в доклинических моделях).</p> <p>Существенная роль лактоферрина как косвенного и прямого медиатора воспалительных реакций.</p> <p>Поддержание ремиссии, профилактика рецидивов.</p>
Онкологические заболевания	<p>Вспомогательное средство у пациентов, проходящих адьювантную терапию (облегчение прохождения стула, увеличение объема стула (т.н. сорбция газа),</p>	<p>Положительный эффект сокращения риска новообразований на фоне хронического воспаления (в доклинических моделях).</p>

	снижение давления в кишечнике, увеличение объема слизи) Стимуляция процессов восстановления и заживления.	Положительный эффект при частых функциональных нарушениях, отмечающихся на фоне адьювантной терапии (прежде всего запоры)
Радиационный колит	Уменьшение воспаления. Облегчение прохождения стула, увеличение объема стула, снижение давления в кишечнике. Стимуляция процессов восстановления и заживления. Уменьшение висцеральной боли.	Отсутствие методов этиотропной терапии. Высокая приемлемость и безопасность применения. Обоснование местного применения (клизмы)
Состояния после операций на ЖКТ	Нормализация состава кишечной микробиоты в качестве фактора, сокращающего риск несостоятельности. Стимуляция процессов восстановления и заживления. Уменьшение воспаления (которое может привести к сужению просвета в области анастомоза). Повышение абсорбции воды и электролитов – особенно важно при функциональной диарее и демпинг-синдроме	Облегчение прохождения стула Нормализация давления в просвете ЖКТ. Восстановление правильного состава кишечной микробиоты. Существенная роль лактоферрина (торможение роста кишечных патогенов)
Запоры разной этиологии	Облегчение прохождения стула. Увеличение объема стула и улучшение его консистенции (т.н. сорбция газа) Снижение давления в кишечнике.	Увеличение количества слизи, продуцируемой бокаловидными клетками. Нормализация достижима через несколько недель регулярного применения арабиногалактана с лактоферрином в сочетании с соответствующей диетой.

Лактоферрин также ограничивает способность патогенов к соединению и коммуникации между собой, что сокращает риск возникновения бактериальных биопленок (31). Кроме того, лактоферрин уменьшает цитотоксическое влияние липополисахарида на энтероциты ободочной кишки, снижая проницаемость слизистой оболочки кишки.

Доклинические исследования показывают, что благодаря подавлению воспаления и роста кишечных патогенов лактоферрин положительно влияет на целостность кишечного барьера (32). Лактоферрин также может участвовать в регуляции апоптоза в слизистой оболочке толстой кишки (33).

Комбинация пребиотика арабиногалактана с лактоферрином в препарате Фибраксин обеспечивает оптимальный и взаимодополняющий эффект (рисунок 1).

TERAPIA

Reprint z nr. 3/2019

Физиологический разнонаправленный механизм действия Фибраксина, по-видимому, играет очень важную роль в поддержании кишечного гомеостаза и обеспечении оптимальных условий для роста нормальной кишечной флоры и подавления роста патогенов. Суммарный эффект стимуляции роста «полезной» микрофлоры обеспечивает, в частности, уменьшение выраженности воспаления, улучшение способности к регенерации и заживлению (в том числе кишечных анастомозов), снижение проницаемости кишечного барьера, предотвращение адгезии патогенов к слизистой оболочке кишечника, иммуномодулирующее действие, торможение опухолевых процессов (в экспериментальных моделях), стимуляция продукции витаминов и антиоксидантов и, что чрезвычайно важно, короткоцепочечных жирных кислот. Все это обосновывает применение Фибраксина при многих заболеваниях и нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта (таблица 1).

Список литературы:

1. Binek M: Mikrobiom człowieka – zdrowie i choroba. *Post Mikrobiol* 2012, 51(1): 27–36.
2. Yoo B.B., Mazmanian S.K.: The Enteric network: Interactions between the immune and nervous systems of the gut. *Immunity*. 2017, 46(6): 910–926. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.05.011.
3. Yano J.M., Yu K., Donaldson G.P. i wsp.: Indigenously bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015, 161(2): 264–276. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.047.
4. Kuczyńska B., Wasilewska A., Biczysko M. i wsp.: Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe – mechanizmy działania, potencjalne zastosowania kliniczne oraz zalecenia dietetyczne. *Nowiny Lek* 2011, 80(4): 299–304.
5. Tungland B.C., Meyer D.: Nondigestible oligo- and polysaccharides (dietary fiber): their physiology and role in human health and food. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2002, 3: 73–92.
6. Xu G.D., Cai L., Ni Y.S. i wsp.: Comparisons of effects on intestinal short-chain fatty acid concentration after exposure of two glycosidase inhibitors in mice. *Biol Pharm Bull* 2018, 41(7): 1024–1033. DOI: 10.1248/bpb.b17-00978.
7. Asarat M., Vasiljevic T., Apostolopoulos V., Donkor O.: Short-chain fatty acids regulate secretion of IL-8 from human intestinal epithelial cell lines in vitro. *Immunol Invest* 2015, 44(7): 678–693. DOI: 10.3109/08820139.2015.1085389.
8. Bird A.R., Conlon M.A., Christophersen C.T. i wsp.: Resistant starch, large bowel fermentation and a broader perspective of prebiotics and probiotics. *Benef Microbes* 2010, 1(4): 423–431.
9. Zeitz J.O., Neufeld K., Potthast C. i wsp.: Effects of dietary supplementation of the lignocelluloses FibreCell and OptiCell on performance, expression of inflammation-related genes and the gut microbiome of broilers. *Poult Sci* 2018 Aug 14. DOI: 10.3382/ps/pey345. [Epub ahead of print].
10. Hlippala K., Jouhten H., Ronkainen A. i wsp.: The potential of gut commensals in reinforcing intestinal barrier function and alleviating inflammation. *Nutrients* 2018, 10(8): pii: E988. DOI: 10.3390/nu10080988.
11. Fasano A.: Leaky gut and autoimmune diseases. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2012, 42: 71–78.
12. Kim M., Friesen L., Park J. i wsp.: Microbial metabolites, short-chain fatty acids, restrain tissue bacterial load, chronic inflammation, and associated cancer in the colon of mice. *Eur J Immunol* 2018, 48(7): 1235–1247. DOI: 10.1002/eji.201747122 [Epub 2018 May 17].
13. Roychowdhury S., Glueck B., Han Y. i wsp.: A designer synbiotic attenuates chronic-binge ethanol-induced gut-liver injury in mice. *Nutrients* 2019, 11(1): pii: E97. DOI: 10.3390/nu11010097.
14. Robinson R.R., Feirtag J., Slavin J.L.: Effects of dietary arabinogalactan on gastrointestinal and blood parameters in healthy human subjects. *J Am Coll Nutr* 2001, 20(4): 279–285.
15. Daguet D. i wsp.: Arabinogalactan and fructo-oligosaccharides improve the gut barrier function in distinct areas of the colon in the Simulator of The Human Intestinal Microbial Ecosystem. *J Funct Foods* 2016, 20: 369–379.
16. Lanas A., Abad-Baroja D., Lanas-Gimeno A.: Progress and challenges in the management of diverticular disease: which treatment? *Therap Adv Gastroenterol* 2018, 11: 1756284818789055. DOI: 10.1177/1756284818789055. eCollection 2018.
17. Lanas A., Ponce J., Bignamini A., Mearin F.: One year intermittent rifaximin plus fibre supplementation vs. fibre supplementation alone to prevent diverticulitis recurrence: a proof-of-concept study. *Dig Liver Dis* 2013, 45(2): 104–109. DOI: 10.1016/j.dld.2012.09.006 [Epub 2012 Oct 23].
18. Hijova E., Chmelarova A.: Short chain fatty acids and colonic health. *Bratisl Lek Listy* 2007, 108(8): 354–358.
19. Knudsen K.E., Serena A., Conibe N. i wsp.: New insight into butyrate metabolism. *Proc Nutr Soc* 2003, 62: 81–86.
20. Banasiewicz T., Kaczmarek E., Maik J. i wsp.: Jakość życia i objawy kliniczne u chorych z zespołem jelita nadwrażliwego, leczonych uzupełniająco chronionym mąślanem sodu. *Gastroenterol Prakt* 2011, 3(5): 45–53.
21. Krokowicz L., Bobkiewicz A., Borejsza-Wysocki M. i wsp.: A prospective, descriptive study to assess the effect of dietary and pharmacological strategies to manage constipation in patients with a stoma. *Ostomy Wound Manage* 2015, 61(12): 14–22.

22. van der Beek C.M., Dejong C.H.C., Troost F.J. i wsp.: Role of short-chain fatty acids in colonic inflammation, carcinogenesis, and mucosal protection and healing. *Nutr Rev* 2017, 75(4): 286–305. DOI: 10.1093/nutrit/nuw067.
23. Lee Y.K., Mehrabian P., Boyajian S. i wsp.: The protective role of bacteroides fragilis in a murine model of colitis-associated colorectal cancer. *mSphere* 2018, 3(6): pii: e00587-18. DOI: 10.1128/mSphere.00587-18.
24. Dion C. i wsp.: Does larch arabinogalactan enhance immune function? A review of mechanistic and clinical trials. *Nutr Metab* 2016, 13: 28.
25. Lee J.A., Chico T.J.A., Renshaw S.A.: The triune of intestinal microbiome, genetics and inflammatory status and its impact on the healing of lower gastrointestinal anastomoses. *FEBS J* 2018, 285(7): 1212–1225. DOI: 10.1111/febs.14346. Epub 2017 Dec 22.
26. Terzi C., Sevinç A.I., Koçdor H. i wsp.: Improvement of colonic healing by preoperative rectal irrigation with short-chain fatty acids in rats given radiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2004, 47(12): 2184–2194.
27. Kerem M., Bedirli A., Karahacioglu E. i wsp.: Effects of soluble fiber on matrix metalloproteinase-2 activity and healing of colon anastomosis in rats given radiotherapy. *Clin Nutr* 2006, 25(4): 661–670.
28. Hallert C., Björck I., Nyman M. i wsp.: Increasing fecal butyrate in ulcerative colitis patients by diet: controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2003, 9(2): 116–121.
29. Jenssen H., Hancock R.E.: Antimicrobial properties of lactoferrin. *Biochimie* 2009, 91(1): 19–29. DOI: 10.1016/j.biochi.2008.05.015. PMID: 18573312.
30. Artym J.: Udział laktoferyny w gospodarce żelazera w organizmie. Część II. Działanie przeciwmikrobiologiczne i przeciwzapalne poprzez sekwestrację żelaza. *Postep Hig Med Dosw* 2010, 64: 604–616 [dostęp 9.11.2017].
31. Ammons M.C., Copié V.: Mini-review: Lactoferrin a bioinspired, anti-biofilm therapeutic, *Biofouling* 2013, 29(4): 443–455. DOI: 10.1080/08927014.2013.773317 PMID: 23574002, PMCID: PMC3648868.
32. Hering N.A., Luettig J., Krug S.M. i wsp.: Lactoferrin protects against intestinal inflammation and bacteria induced barrier dysfunction in vitro. *Ann N Y Acad Sci* 2017, 1405(1): 177–188. DOI: 10.1111/nyas.1340 [Epub 2017 Jun 14].
33. Nguyen D.N., Jiang P., Stensballe A. i wsp.: Bovine lactoferrin regulates cell survival, apoptosis and inflammation in intestinal epithelial cells and preterm pig intestine. *J Proteomics* 2016, 139: 95–102. DOI: 10.1016/j.jprot.2016.03.020 [Epub 2016 Mar 17].